

Warum mehr Aufmerksamkeit nötig ist

Amyloidose als diagnostisches Schlusslicht

Irene Fontanella^a, Lena Jünger^a, Katharina Endhardt^b, Deniz Akdis^c, Marc Schnitzler^d

^a Abteilung für Innere Medizin, Departement Medizin, GZO Spital Wetzikon; ^b Abteilung für Pathologie und Zytologie, Universitätsspital Zürich; ^c Abteilung für Kardiologie und Rhythmologie, Departement Medizin, GZO Spital Wetzikon; ^d Abteilung für Onkologie und Hämatologie, Departement Medizin, GZO Spital Wetzikon

Anamnese und Status

Der 57-jährige Patient mit langjährigem Nikotinabusus, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, laparoskopischem Roux-Y-Magenbypass im Jahr 2015, koronarer Herzkrankheit und Diabetes mellitus Typ 2 wurde uns im September 2021 zur Abklärung eines Aszites und einer Anämie vom Hausarzt zugewiesen. Er berichtete, in den letzten vier Jahren in Thailand gelebt zu haben. Sein Allgemeinzustand habe sich seit einem Jahr verschlechtert und er habe in dieser Zeit 6 kg an Gewicht verloren. In Thailand sei endoskopisch ein Anastomosen-Ulkus nach Magenbypass festgestellt und konservativ mit Bluttransfusionen, Eisen und Protonenpumpeninhibitoren behandelt worden. In den letzten Wochen habe er jedoch ein Völlegefühl und diffuse Unterbauchschmerzen entwickelt sowie eine Zunahme des Bauchumfangs bemerkt.

Klinisch präsentierte sich ein afebriler Patient in reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand. Enoral fiel eine gerötete furchenreiche Zunge auf. Abdominal zeigte sich ein ausladendes Abdomen mit deutlichem Aszites. Es bestand eine Druckdolenz im rechten Unterbauch ohne Abwehrspannung. In der Lungenauskultation fiel ein obstruktives Atemgeräusch auf.

Kommentar

Abgesehen von der Abklärung der Anämie gab es keine weiteren ärztlichen Konsultationen in Thailand. Die hausärztlichen Unterlagen waren entsprechend sehr fragmentiert und die vollständigste Dokumentation, die uns vorlag, war jene des Magenbypasses von 2015.

Befunde und Diagnose

Die initiale Aszitespunktion ergab eine Zellzahl von 170/μL und einen Serum-Aszites-Albumin-Gradient von 19, entsprechend einem Transsudat. In der Bakteriologie wurden keine Erreger nachgewiesen und in der Zytologie keine malignen Zellen.

In der anschliessenden Computertomographie von Thorax und Abdomen (Abb. 1) zeigten sich ein 4-Quadrantenaszites, eine Hepatomegalie (22,8 cm) und Splenomegalie (12,5 cm), jedoch keine Raumforderung oder Blutung. Die Abdomensonografie ergab keine Hinweise auf eine Leberzirrhose und die Lebervenen und Pfortader waren normal perfundiert. Bilirubin und GPT lagen im Normbereich. Die γGT war mit 101 U/l leicht erhöht. Serologisch konnte eine Hepatitis A-E, HIV und Schistosomiasis ausgeschlossen werden. Die Blutkulturen blieben negativ.

Im Blutbild zeigte sich eine Anämie (Hb 74 g/l) und Thrombozytose (Thrombozyten 724 G/l) bei normwertigen Leukozyten. Ein Screening auf Autoimmunerkrankungen, inklusive ANA, ANCA, AMA, SMA (Glatte-Muskulatur-Antikörper) und LKM (Leber-Nieren-Mikrosomen-Antikörper), war unauffällig. Die Echokardiographie war ebenfalls unauffällig.

Laborchemisch zeigte sich eine schwere Niereninsuffizienz mit einer GFR von 15 ml/min/1,7 m², deren weitere Abklärung zur Diagnosefindung beigetragen hat: Im Urin imponierte eine Proteinurie von 1,8 g/24h mit einem Albuminanteil von 64%. Sonografisch zeigte sich eine angehobene Echogenität beider Nieren mit aufgehobener kortikomedullärer Differenzierung.

Die Serumelektrophorese zeigte schliesslich einen M-Gradienten von 11 g/l und in der

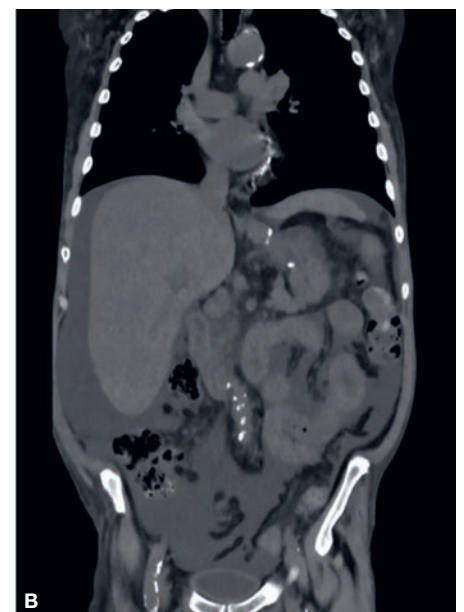
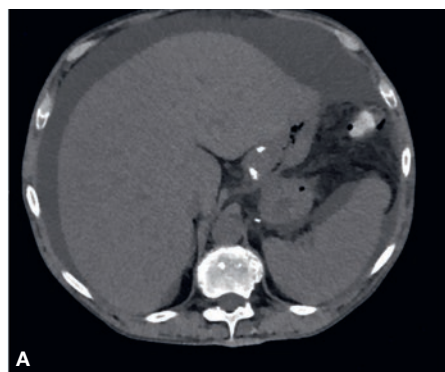


Abbildung 1: CT-Thorax/Abdomen (A) axialer Schnitt, B) Frontalschnitt), es zeigten sich ein ausgeprägter Aszites sowie eine Hepato- und Splenomegalie.

Kommentar

Unsere initiale Annahme, dass die Grundpathologie im Rahmen der Anastomosenblutung und darauffolgenden Therapieschritte in Thailand zu suchen war, führte dazu, dass wir die Allgemeinzustandsverschlechterung im Rahmen der Anämie werteten und Hepatitiden und HIV aufgrund der Bluttransfusionen ausschlossen. Erst anschliessend suchten wir nach weiteren Ursachen für den Aszites (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose). Nach einem unauffälligen Screening auf Autoimmunerkrankungen, blieben differentialdiagnostisch eine Zirrhose bei einer nichtalkoholischen Steatohepatitis nach bariatrischer Operation, ein Bud-Chiari-Syndrom und eine systemische Amyloidose offen. Als Ursache der eingeschränkten Nierenfunktion haben wir zunächst eine diabetische Nephropathie diskutiert.

Immunfixation wurde ein monoklonales Paraprotein vom Typ IgG/Lambda nachgewiesen. Wir veranlassten eine Knochenmarkpunktion, in der ein Plasmazellanteil von 9% nachgewiesen wurde und somit ein Multiples Myelom ausgeschlossen werden konnte.

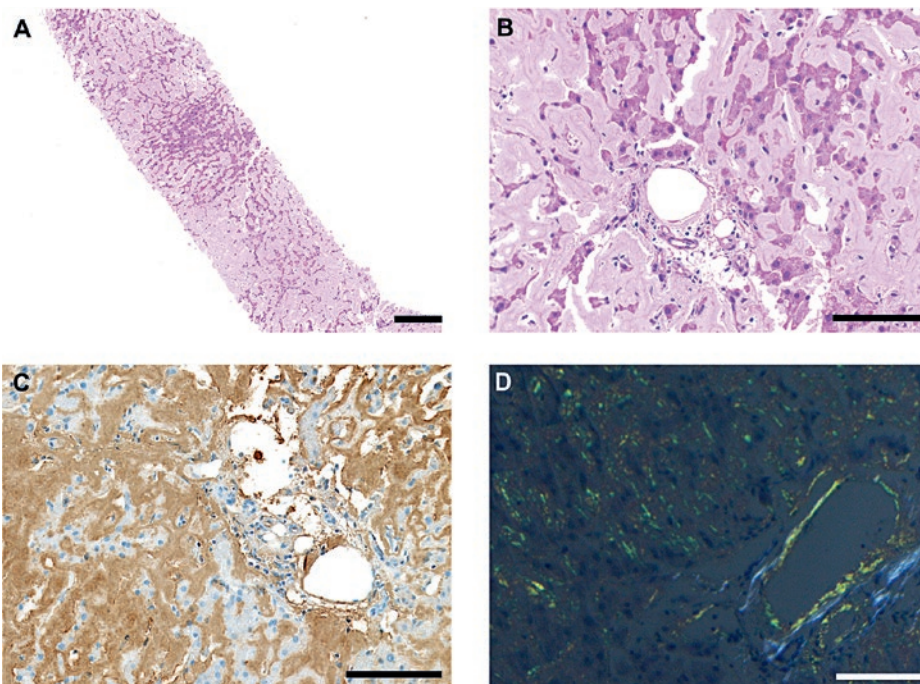


Abbildung 2 A–D: Histopathologischer Befund der Leberbiopsie. **A)** und **B)** Ausgeprägte Amyloidablagerungen, die zu einer Atrophie der Leberplatten führen (H&E-Färbung, die Massstabelleiste entspricht jeweils 200 µm und 100 µm). **C)** Immunohistochemie mit einem positiven Nachweis von Lambda-Leichtketten (Massstabelleiste entspricht 100 µm). **D)** Kongorot spezifische Färbung hebt die typische Apfelgrüne bei der Doppelbrechung unter polarisiertem Licht hervor (Massstabelleiste entspricht 200 µm).

Hierauf führten wir eine Rektumbiopsie durch und verlegten den Patienten zur transjugulären Leberbiopsie und Leberdruckmessung ins Universitätsspital Zürich. Dort fiel eine hochgradige portale Hypertension auf (portaler Druckgradienten von 24 mmHg). In der Leberbiopsie zeigten sich ausgedehnte intrasinusoidale Amyloidablagerungen und eine Atrophie der Leberzelltrabekel (Abb. 2). In der tiefen Rektumbiopsie wurde ebenfalls Amyloid nachgewiesen. Eine histologische Typisierung des Amyloids hat die Diagnose einer AL-Amyloidose bestätigt.

Kommentar

Die Amyloidose ist eine Gruppe von heterogenen Erkrankungen, die durch eine Ablagerung von Fibrillen aus fehlgefalteten Proteinen in verschiedenen Organen gekennzeichnet ist [1]. Die Krankheit gilt als selten, könnte aber aufgrund ihrer meist unspezifischen Symptome oft unerkannt bleiben. In einer Autopsie-Studie von nicht selektierten Patienten im Alter von über 74 Jahren wurde in 43% der untersuchten Herzen eine kardiale Amyloidose nachgewiesen mit gleichen Anteilen von AL- und ATTR-Amyloid [2].

Die AL-Amyloidose entsteht als Folge einer Plasmazell-Entartung mit Produktion monoklonaler Leichtketten [1]. Die hereditäre Form der ATTR-Amyloidose (hATTR) wird durch einen Defekt im Transthyretin-Gen verursacht. Bei der wild-Typ-ATTR-Amyloidose (wtATTR) kommt es zu einer fehlerhaften Faltung des Transthyretins. Je nach Mutation manifestiert sich die hATTR-Amyloidose ab dem 30. Lebensjahr, die wtATTR-Amyloidose tritt in der Regel erst im höheren Lebensalter und häufiger bei Männern auf [3].

Die Erstsymptome der Amyloidose sind oft unspezifisch, da alle Organe bis auf das Gehirn betroffen sein können. Während bei der AL-Amyloidose eine Beteiligung von Herz und Niere bei den meisten Patienten vorhanden ist (Tab. 1), steht bei der ATTR-Amyloidose die kardiale Beteiligung (wtATTR) und Polyneuropathie (hATTR) im Vordergrund [1, 3].

Bei folgenden klinischen Symptomen sollte an eine Amyloidose gedacht werden [1]:

- Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulären Auswurfraction (HFpEF [2])
- Albuminurie >0,5 g/24h
- Nichtdiabetische periphere oder autonome Neuropathie
- Bilaterales Karpaltunnelsyndrom
- Hepatomegalie, Diarrhoen oder Gewichtsverlust unklarer Genese
- Periorbitale Einblutungen oder Makroglossie

Bei Verdacht auf eine Amyloidose muss primär eine monoklonale Gammopathie gesucht werden (Serumelektrophorese, freie Leichtketten im Serum und Immunfixation in Serum und Urin). Eine Klonalität wird dabei durch eine positive Immunfixation bewiesen oder durch eine erhöhte freie Leichtkette, wenn zusätzlich der freie Leichtketten-Quotienten in Richtung der erhöhten Leichtkette verschoben ist. Bei Nachweis einer monoklonalen Gammopathie wird eine Fettgewebsbiopsie und Knochenmarkbiopsie empfohlen, um das Amyloid zu typisieren und ein Multiples Myelom auszuschliessen. Falls keine monoklonale Gammopathie nachgewiesen wird, muss bei anhaltendem Verdacht eine ^{99m}Tc-DPD/PYP/HMDP-Szintigraphie zum Ausschluss einer ATTR-Amyloidose durchgeführt werden oder in einigen Fällen auch eine Myokardbiopsie [1].

Tabelle 1: Übersicht über die Organbeteiligung der AL-Amyloidose; Symptome und diagnostische Marker

Organbeteiligung	Symptome	Diagnostik
Herz (60–75%)	Herzinsuffizienz-Zeichen Arrhythmien Synkopen	Labor: NT-pro BNP >332 ng/l, Troponin ↑ TTE: Herzinsuffizienz mit erhaltener EF (HFpEF) Septumverdickung (IVsd >12 mm) Biventrikuläre Wandverdickung Perikard-Erguss EKG: Niedervoltage, Vorhofflimmern Verzögerte R-Progression Biopsie: Bestätigung der Herzbeteiligung
Niere (50–70%)	Ödeme, Urämie schäumender Urin	Labor: Albuminurie (>0,5 g/24h), GFR ↓ Biopsie: Bestätigung der Nierenbeteiligung
Nervensystem (35%)	Symmetrische sensomotorische PNP Beidseitiges Karpaltunnelsyndrom Autonome Neuropathie Orthostase, Gastroparese Vasomotorische Symptome Hyperhidrose, Sicca-Symptome	EMG: Symmetrische axonale PNP Tilt-Test: Positiv Biopsie: Nervenbiopsie zur Bestätigung
Leber (20%)	Rechtseitige Oberbauchschmerzen	Sonografie: Lebervergrößerung >15 cm Labor: Alkalische Phosphatase 1,5 > der Norm Koagulopathie bei Gerinnungsfaktormangel Biopsie: Bestätigung der Leberbeteiligung, a.e. transjugulär
GI-Trakt (10%)	Gastroparese Diarrhoe, Obstipation Gewichtsverlust, Übelkeit	Biopsie: Bestätigung der Organbeteiligung
Haut (10–15%)	Makroglossie Raccoon Eyes Shoulder pad sign	Klinische Spätsymptome
Lunge	Dyspnoe, Hämoptysen Pleuraergüsse Pulmonale Hypertonie	CT: Pleuraergüsse, Lungenrundherde Biopsie: Bestätigung der Lungenbeteiligung
Hämatologie	Blutungszeichen	Labor: Verminderter Faktor X, seltener V, IX

EKG: Elektrokardiogramm, TTE: Transthorakale Echographie, MRT: Magnetresonanztomographie, IVsd: Interventrikuläre septale Wanddicke in der Enddiastole, PNP: Polyneuropathie [1].

Verlauf und Therapie

Die weitere Behandlung fand in Kooperation mit dem Amyloidose-Netzwerk des Universitätsspitals Zürich statt. Bei progredienter Niereninsuffizienz musste eine Hämodialyse begonnen werden. Wegen der ausgeprägten Endorganschäden bestand keine Möglichkeit einer autologen Stammzelltransplantation. Der Patient wurde daher mit Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason und Daratumumab analog der ANDROMEDA-Studie [4] behandelt, worunter sich das Paraprotein rückläufig zeigte.

Konklusion

Die Amyloidose ist immer noch eine Ausschlussdiagnose, obwohl Daten aus Autopsie-Studien ergaben, dass beide häufigsten Formen der Amyloidose, die AL- und ATTR-Amyloidose, weitaus häufiger vorkommen als bisher angenommen [2]. Die meisten Patientinnen und Patienten, die an einer Amy-

Kommentar

Die Behandlung der AL-Amyloidose besteht in einer Induktionstherapie mit Cyclophosphamid, Bortezomib, Dexamethason und Daratumumab und anschliessender autologer Stammzelltransplantation. Für Patienten, denen keine Stammzelltransplantation angeboten werden kann, konnte in der ANDROMEDA-Studie die bisherige Standardbehandlung mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason durch die Hinzunahme von subkutan appliziertem Daratumumab erheblich verbessert werden: Dadurch stieg die Rate an kompletten Remissionen von 18,1% auf 53,3% [4]. Daratumumab wurde im August 2020 für die Behandlung der AL-Amyloidose zugelassen.

Für die Behandlung der ATTR-Amyloidose wurden in den letzten Jahren Tafamidis, Patisiran und Inotersen in verschiedenen Indikationen zugelassen [5].

Die supportive Behandlung dient der Verbesserung der Lebensqualität und sollte interdisziplinär erfolgen. Dies kann oft eine Herausforderung darstellen, da bei einer kardialen Amyloidose beispielsweise klassische Medikamente der Herzinsuffizienz kontraindiziert sind. Betablocker können den kardialen Output aufgrund des fixierten Schlagvolumens reduzieren und ACE-Hemmer sowie Calciumantagonisten können zu symptomatischen Hypotonien führen. Eine stabile Flüssigkeitsbilanz hat Priorität. Somit stehen Flüssigkeits- und Salzrestriktion sowie Schleifendiuretika im Vordergrund. Nephrotoxische Medikamente sollten vermieden werden [1, 6].

Case Report

loidose erkranken, versterben an den Organkomplika-tionen, meist durch die kardiale Beteiligung [1, 6]. Wenn eine Amyloidose rechtzeitig erkannt wird, können die neuen Therapien die Prognose der betroffenen Patientinnen und Patienten erheblich verbessern.

Take-Home Message

- An eine Amyloidose sollte gedacht werden, wenn bei einer Patientin oder einem Patienten eine Albuminurie >0,5 g/24h, eine Herzinsuffizienz mit erhaltenen Ejektionsfraktion (HFpEF), eine nichtdiabetische Polyneuropathie, ein beidseitiges Karpaltunnelsyndrom, eine unklare Hepatomegalie oder unerklär-bare AZ-Verschlechterung auftritt.
- Bei Verdacht sollte eine Abklärung inklusive Serumelektrophorese, freier Leichtketten, Immunfixation in Serum und Urin erfolgen.
- Bei unauffälligem Befund sollte differentialdiagnostisch auch an eine ATTR-Amyloidose gedacht werden, die mit einer Skelettszintigraphie abgeklärt werden kann.

Korrespondenz

Dr. med. Irene Fontanella
Notfallstation, Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
[irene.fontanella\[at\]hin.ch](mailto:irene.fontanella[at]hin.ch)

Danksagung

Die Autorinnen und Autoren bedanken sich bei der Abteilung für Radiologie des GZO Wetzikon für die Bereitstellung der Computertomographie-Bilder und die Befundung derselben.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Schwotzer R, Flammer AJ, Gerull S, Pabst T, Arosio P, Averaimo M, et al. Expert recommendation from the Swiss Amyloidosis Network (SAN) for systemic AL-amyloidosis. *Swiss Med Wkly.* 2020 Dec;150(49):w20364.
- 2 Porcari A, Bussani R, Merlo M, Varrà GG, Pagura L, Rozze D, et al. Incidence and Characterization of Concealed Cardiac Amyloidosis Among Unselected Elderly

- Patients Undergoing Post-mortem Examination. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Nov;8:749523.
- 3 Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021 Apr;42(16):1554–68.
 - 4 Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al.; ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021 Jul;385(1):46–58.
 - 5 Condoluci A, Théaudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al. Management of transthyretin amyloidosis. *Swiss Med Wkly.* 2021 Oct;151(41-42):w30053.
 - 6 Cibeira MT, Ortiz-Pérez JT, Quintana LF, Fernández de Larrea C, Tovar N, Bladé J. Supportive care in AL amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):335–42.